

# **Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)**

International application number: PCT/JP05/001410

International filing date: 01 February 2005 (01.02.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2004-028581  
Filing date: 04 February 2004 (04.02.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 07 April 2005 (07.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

10.02.2005

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて  
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed  
with this Office.

出願年月日 2004年 2月 4日  
Date of Application:

出願番号 特願2004-028581  
Application Number:

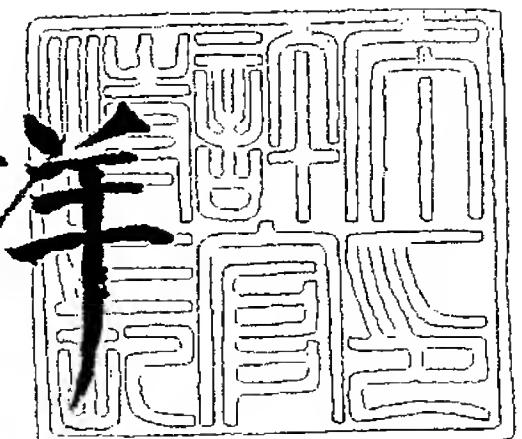
[ST. 10/C] : [JP2004-028581]

出願人 独立行政法人物質・材料研究機構  
Applicant(s): 株式会社バイオリンクインク

2005年 3月 24日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小川 洋



**【書類名】** 特許願  
**【整理番号】** 03-MS-249  
**【提出日】** 平成16年 2月 4日  
**【あて先】** 特許庁長官 今井 康夫 殿  
**【国際特許分類】** A61L 24/00  
**【発明者】**  
 【住所又は居所】 茨城県つくば市千現 1-2-1 独立行政法人物質・材料研究機構内  
 【氏名】 田口 哲志  
**【発明者】**  
 【住所又は居所】 茨城県つくば市千現 1-2-1 独立行政法人物質・材料研究機構内  
 【氏名】 小林 尚俊  
**【発明者】**  
 【住所又は居所】 茨城県つくば市千現 1-2-1 独立行政法人物質・材料研究機構内  
 【氏名】 田中 順三  
**【発明者】**  
 【住所又は居所】 千葉県市川市菅野 5-1 1-13 東京歯科大学市川総合病院内  
 【氏名】 坪田 一男  
**【発明者】**  
 【住所又は居所】 千葉県市川市菅野 5-1 1-13 東京歯科大学市川総合病院内  
 【氏名】 篠崎 尚史  
**【特許出願人】**  
 【識別番号】 301023238  
 【氏名又は名称】 独立行政法人物質・材料研究機構  
**【特許出願人】**  
 【識別番号】 501301167  
 【氏名又は名称】 株式会社バイオリンク  
**【代理人】**  
 【識別番号】 100108671  
 【弁理士】  
 【氏名又は名称】 西 義之  
**【持分の割合】** 50/100  
**【手数料の表示】**  
 【予納台帳番号】 048541  
 【納付金額】 10,500円  
**【提出物件の目録】**  
 【物件名】 特許請求の範囲 1  
 【物件名】 明細書 1  
 【物件名】 図面 1  
 【物件名】 要約書 1  
 【物件名】 持分証明書 1  
**【提出物件の特記事項】** 追って補充する。

**【書類名】特許請求の範囲****【請求項 1】**

胎盤組織である羊膜と、前記羊膜の一方の表面に張り合わせて架橋結合処理されている高分子膜と、前記羊膜の他方の表面に付着した細胞とを含む医療用材料。

**【請求項 2】**

請求項1記載の細胞が、幹細胞から羊膜上で増殖分化して重層化した上皮細胞であることを特徴とする請求項1に記載の医療用材料。

**【請求項 3】**

請求項1記載の細胞が、角膜上皮細胞、角膜実質細胞、角膜内皮細胞又は結膜上皮細胞であることを特徴とする請求項1又は2に記載の医療用材料。

**【請求項 4】**

請求項1記載の高分子膜が、生体高分子、合成高分子又はこれらの2つ又はそれ以上の組み合わせからなるゲルであることを特徴とする請求項1から3のいずれかに記載の医療用材料。

**【請求項 5】**

スポンジ層を取り除かれた羊膜を調製するステップと前記羊膜の一方の表面に生体適合性高分子膜を貼り合わせて架橋結合処理するステップと前記羊膜の他方の表面に上皮幹細胞を付着させるステップと前記羊膜表面に前記上皮幹細胞から上皮細胞を増殖させるステップとを含む請求項1記載の医療用材料の製造方法。

【書類名】明細書

【発明の名称】医療用材料及びその製造方法

【技術分野】

【0001】

本発明は、医療用材料及びその製造方法に関し、より具体的には、生体適合性高分子膜を張り合わせて架橋結合処理した羊膜を用いた医療用材料及びその製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

角膜は、眼球を構成する光学系の最も外側にあり、血管を含まない透明な組織である。角膜と涙液が平滑な眼球表面を形成することにより、良好な視力を得ることができる。また、角結膜上皮細胞は常に外界と接し、外界の微生物などの異物、紫外線などの光線から眼球を守る防御作用を持っている。すなわち、角結膜上皮細胞は、角膜の透明性を維持し、眼球全体を防御して恒常性を維持するために極めて重要な役割を果たしている。

【0003】

角膜炎、角膜潰瘍、穿孔等の病態により角膜が濁り、透明性が失われてしまうと、視力が永続的に低下する。このような角膜の濁りにより生じた視力低下に対する治療法として、角膜移植が行なわれている。角膜移植は、透明性が失われた患者の角膜を取り除き、新たに透明な角膜を移植する。このような移植を行なうことによって、角膜の透明性が回復し、再び視力を取り戻すことができる。

【0004】

角膜は、表面から上皮（厚さ約 $50\mu\text{m}$ ）、ボーマン膜（約 $10\mu\text{m}$ ）、角膜実質層（約 $500\mu\text{m}$ ）、デスマ膜（約 $10\mu\text{m}$ ）、内皮層（約 $5\mu\text{m}$ ）の5層で構成され、合わせて $0.5\text{mm}$ の厚さであり、角膜実質層が90%の厚さを占める。移植される角膜は、透明であると同時に約0.5ミリの厚みがなければならない。角膜厚が不均一な角膜は、強度的にも弱く、不整乱視の原因となるため良好な視力は得られない。角膜上皮は、角膜表面を覆うことにより細菌の侵入を防ぐとともに、光学的に平滑な面を維持する働きがある。こうした移植に適する角膜は、ドナー由来の角膜しか存在しない。

【0005】

ドナー不足により角膜の提供がない場合、角膜実質を含む移植を必要とする患者は治療できない。角膜実質の代わりに、単に高分子膜を移植するだけでは、移植された膜は脱落し、長期に維持できない。高分子膜を移植する場合には、上皮が生着しないため、上皮がない状態で維持しなければならない。しかし、上皮がない状況では細菌の侵入に対して防御することはできず、感染の原因となりうる。角膜上皮のみを移植する方法の一つとして、羊膜を用いた移植法が開発されている（非特許文献1）。

【0006】

この移植法に用いられる羊膜は、帝王切開した妊婦等の胎盤から得ることができる。また、この羊膜は、厚い基底膜をもつことから、角結膜上皮細胞が、増殖、分化するための基質として作用する。さらに、羊膜は、免疫原性がほとんどなく、抗炎症作用、瘢痕形成抑制作用などを併せ持つため、羊膜上に移植される角結膜上皮やこれらの幹細胞組織は、移植受容者（レシピエント）の拒絶反応等から保護される。

【0007】

羊膜を用いた移植法では、まず、角膜化した眼瘢痕組織を除去し、角膜及び強膜を露出させる。露出された角膜及び強膜に、眼表面再建のため、羊膜が貼り付けられる。提供された角膜組織からは、中央部角膜（上皮、実皮、内皮を含む）が切り出され、角膜輪部組織の周囲が整えられて、露出された羊膜及び角膜実質上に移植、逢着される。このように移植された角膜輪部は、免疫原性のない羊膜に保護された状態で、羊膜を基質として分化・増殖し、羊膜上で角膜上皮が再生される。

【0008】

羊膜を用いた眼表面再建方法の改良法の一つとして、予め羊膜上に上皮幹細胞を付着させてインビトロで培養し、上皮細胞が羊膜表面を覆うように幹細胞から上皮細胞を増殖さ

せる方法がある（特許文献1～5を参照）。

### 【0009】

【非特許文献1】メディカル朝日1999年9月号：p62～65、N Eng J Med 340：1697から1703、1999

【特許文献1】特開2001-161353号公報

【特許文献2】特開2002-320666号公報

【特許文献3】特開2002-331025号公報

【特許文献4】特開2003-126236号公報

【特許文献5】特表2003-532466号公報

### 【発明の開示】

#### 【発明が解決しようとする課題】

### 【0010】

上記の各文献に開示されている羊膜を用いた眼表面再建方法では、移植は、上皮幹細胞及び該上皮幹細胞から増殖した上皮細胞が上に付着した羊膜ごと行なう。

### 【0011】

しかし、羊膜を基質として用いた移植片は100ミクロンに満たない厚みしかない上、角膜実質に相当する層がないために強度的に脆弱である。眼表面の再構築に適していても、角膜実質を含む、厚みを必要とした移植には適さない。角膜実質にまで病変が及ぶ症例には、羊膜を用いた移植方法に更なる改良が必要である。

### 【0012】

本発明の目的は、羊膜を用いる角結膜上皮細胞などの上皮細胞において、より高い治療成果が計られる医療用材料及びその製造方法を提供することである。

#### 【課題を解決するための手段】

### 【0013】

上記目的達成のため、本発明者らは、生体適合性高分子膜と張り合わされ架橋された羊膜表面において、上皮幹細胞を培養すれば、生体適合性高分子膜、羊膜、上皮幹細胞及びその細胞から羊膜を覆うように増殖して一層になった上皮細胞を含む医療用材料が得られることがわかった。

### 【0014】

すなわち、本発明は、胎盤組織である羊膜と、前記羊膜の一方の表面に張り合わせて架橋結合処理されている高分子膜と、前記羊膜の他方の表面に付着した細胞とを含む医療用材料、である。

### 【0015】

また、本発明は、スポンジ層を取り除かれた羊膜を調製するステップと前記羊膜の一方の表面に生体適合性高分子膜を貼り合わせて架橋結合処理するステップと前記羊膜の他方の表面に上皮幹細胞を付着させるステップと前記羊膜表面に前記上皮幹細胞から上皮細胞を増殖させるステップとを含む上記の医療用材料の製造方法、である。

#### 【発明の効果】

### 【0016】

生体適合性高分子膜は生体親和性が高いため、生体適合性高分子膜を用いない場合に比べて、移植片を移植した後、生着率が高まる。また、生体適合性高分子膜は透明で厚みを適宜変えることができるため、角膜上皮又は結膜上皮と角膜実質の移植に特に有効である。

### 【0017】

また、生体適合性高分子膜と予め架橋結合処理された羊膜上で上皮幹細胞を培養することにより、ハンドリングが向上し、縫合が容易になるという利点が生じる。角膜上皮と角膜内皮を両面に生着させることにより、人工角膜として応用できる。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

### 【0018】

羊膜は、脊椎動物の有羊膜類（爬虫類、鳥類、哺乳類）の発生過程において形成される

胚膜のうち、最内側にあって胚を直接覆う膜である。羊膜は、厚い基底膜を有し、細胞表面に組織適合性抗原を発現していないため、免疫原性がほとんどなく、抗炎症作用等を有するため、移植に適した材料である。このように羊膜は、免疫原性がほとんどないが、移植後の免疫反応の惹起をより確実に防止するため並びに種間感染を防ぐために、本発明の医療用材料を移植される動物種と同一の動物に由来する羊膜を使用するのが望ましい。すなわち、ヒトに移植するための医療用材料を製造するためには、ヒトの羊膜を使用するのが望ましい。また、移植片を移植される動物と同一動物種に由来する羊膜を用いる限り、親、子供など血縁関係にあるものに限定されず、他人のものを使用することができる。

#### 【0019】

ヒト由来の羊膜は、帝王切開した妊婦から得ることができる。帝王切開した妊婦からのものでないと一般に汚染の可能性があるので使用しにくい。羊膜は、一般に、下層側から、スポンジ層（海綿層）、緻密層、基底膜層、上皮層を有するが、本発明の医療用材料に用いるための羊膜は、スポンジ層と上皮層は予め除去処理されているものを用いることが望ましい。以下の明細書では、特に示さない限り、「羊膜」とは、スポンジ層と上皮層を除去された羊膜を意味する。

#### 【0020】

スポンジ層と上皮層を除去された羊膜は、生体適合性高分子膜と張り合わされて架橋結合処理されている。本発明で使用できる生体適合性高分子膜は、生体高分子、合成高分子及びこれらのハイブリッドであってもよい。生体高分子としては、タンパク質、グリコサミノグリカン、プロテオグリカン、アルギン酸、キトサン、ポリアミノ酸、又はこれらの2つ又はそれ以上組み合わせが挙げられる。グリコサミノグリカンには、コンドロイチン硫酸、デルマタン硫酸、ヒアルロン酸、ヘパラン硫酸、ヘパリン、ケラタン硫酸、又はこれらの誘導体があげられる。また、タンパク質としては、コラーゲン、アテロコラーゲン、アルカリ処理コラーゲン、ゼラチン、ケラチン、血清アルブミン、卵白アルブミン、ヘモグロビン、カゼイン及びグロブリン、フィブリノーゲン、又はこれらの誘導体が挙げられる。

#### 【0021】

生体適合性高分子膜に用いる合成高分子としては、水溶性モノマーの重合体又は水溶性高分子が挙げられる。水溶性モノマーとしては、n-イソプロピルアクリルアミド、アクリルアミド、アクリル酸、メタクリル酸、ビニルピロリドン又はこれらの2つ又はそれ以上の組み合わせが挙げられる。また、水溶性高分子としては、ポリビニルアルコール(PVA)、ポリアリルアミン、ポリビニルアミン、脂肪族及び芳香族ジイソシアナート、CNBrによりアミノ基を導入したPVA、の1つ又はこれらの2つ又はそれ以上組み合わせが挙げられる。

#### 【0022】

これらのうちで、入手が容易であること及び角膜等への親和性の高さから、コラーゲンを用いるのが好ましい。コラーゲンの膜は、アルカリ処理I型コラーゲンの架橋体が好ましく、このような膜は、例えば、新田ゼラチン社から入手できるブタ皮膚由来アルカリ処理I型コラーゲンなどを用いることができる。コラーゲンには、十数種類のタイプがあるが、これらのタイプ及び由来にはよらない。

#### 【0023】

羊膜と生体適合性高分子膜との架橋結合の様式としては、共有結合による固定化がある。これは、グルタルアルデヒドやホルムアルデヒドなどの架橋剤とコラーゲンやゼラチンの存在下で架橋処理を行うことにより実施することができる。この処理は、具体的には次のようなステップにより行うことができる。

#### 【0024】

まず、羊膜をガラス板上に広げ、そこに架橋剤とコラーゲンの混合溶液を塗布する。その後、生体適合性高分子膜を載せることにより羊膜と生体適合性高分子膜との間に架橋反応が起こり、羊膜を固定することができる。さらに、代替的に架橋剤のみを羊膜に塗布し、生体適合性高分子膜と反応させても架橋結合の処理を行うことができる。このような架

橋結合は、共有結合による架橋であるため、生理的環境下でも羊膜と生体適合性膜が引き剥がれることが無く、安定に存在するという特徴を有する。

#### 【0025】

上記生体適合性高分子膜と架橋した羊膜の上に付着させる上皮幹細胞は、細胞分裂して上皮組織細胞を生じる能力があるものである。本発明において用いられる上皮細胞としては、角膜上皮細胞及び結膜上皮細胞などが含まれる。細胞分裂して角膜上皮を生じる角膜上皮細胞の幹細胞は、角膜輪部に存在する。また、細胞分裂して結膜上皮を生じる結膜上皮細胞の幹細胞は、結膜円蓋部等に存在する。これらの細胞は、その細胞が存在する部位の組織を切り出すことにより、生体から取り出すことができる。

#### 【0026】

取り出した細胞は、切り出した組織を羊膜の上に直接置く、あるいは切り出した組織をトリプシンやディスパーゼなどの酵素で処理することで細胞のみを取り出し、その細胞を羊膜の上に播く、などの方法で羊膜の上に付着させることができる。羊膜の上に付着した細胞は、例えば、フィーダーレイヤー細胞の存在下でDMEM/F12に15容積%の血清とコレラトキシン、上皮増殖因子、インシュリン、ジメチルスルフォキシドを添加した培地などを用いることで、羊膜の上で増殖させることができる。生体の角膜と同じように重層化した上皮細胞は、羊膜の上をくまなく覆うまで増殖させた細胞を、引き続いて培地の液量を細胞が空気に晒されるまで減らして培養する事で得ることができる。

#### 【0027】

以下、角膜輪部を上皮幹細胞組織として用いた場合を説明するが、結膜円縁部等を上皮幹細胞として用いた場合、あるいは、角膜内皮細胞も同様に本発明の医療用材料として使用することができる。

#### 【0028】

上皮幹細胞を含む角膜輪部又は結膜円縁部のような上皮幹細胞組織は、実質的に幹細胞のみからなるものであっても、幹細胞以外に上皮細胞、線維芽細胞、血管内皮細胞を含んでいるものであってもよい。上皮幹細胞組織は、移植を受ける患者（レシピエント）の血縁者から得られたものであっても、レシピエントとは血縁関係の全くない他人から得られたものであってもよい。レシピエント以外から上皮幹細胞を得る場合には、免疫による拒絶反応が生じる恐れを回避するために、HLAタイプの適合した提供者に由来するものが好ましい。しかし、HLAタイプが適合した提供者に由来する上皮幹細胞が得られない場合には、HDLタイプが適合していない提供者に由来する上皮幹細胞を用いてもよい。移植による感染等を防止するために、提供された組織は、予め感染などの恐れがないことを確認されているものを用いるのが望ましい。上皮幹細胞は、幹細胞を含んでいると判断される限り、移植を受ける患者（レシピエント）自身から得られたものを用いることができる。

#### 【0029】

さらに、上皮幹細胞組織は、状態がよく、上皮細胞を増殖し得るもののが好ましい。また、提供者又はレシピエント本人から切り出される幹細胞組織の大きさは、例えば、幹細胞組織の状態がよい場合には、2cm<sup>2</sup>平方の大きさの羊膜に対して1mm<sup>2</sup>平方程度でもよい。切り出される幹細胞組織の大きさは、細胞の状態、レシピエントの疾患の程度等に応じて適宜変更可能である。

#### 【0030】

提供者から切り出された上皮幹細胞組織は、生体適合性高分子膜と架橋結合処理した羊膜の上に付着させる。上皮幹細胞組織を羊膜上に付着させるとときには、本発明の医療用材料を移植した際に、上皮幹細胞組織が生体内で本来配置しているような位置に付着させるのが望ましい。例えば、上皮幹細胞組織が、角膜輪部である場合には、レシピエントの角膜の大きさ程度に成型し、環状に近い形状で配置するのが望ましい。

#### 【0031】

生体適合性高分子膜と張り合わされて架橋結合処理された羊膜上に置かれた上皮幹細胞は、インビトロで羊膜と幹細胞が培養液に浸かるようにした後、幹細胞が空気に晒される

状態にすることにより上皮を重層化させることができる。この上皮細胞は、上皮幹細胞組織に含まれる幹細胞が細胞分裂して増殖したものを含むが、それ以外に提供された上皮幹細胞組織に含まれる幹細胞以外の上皮細胞が細胞分裂することにより生じたものを含んでもよい。最終的には、羊膜表面を覆うように（上皮）幹細胞から上皮細胞を羊膜上で増殖分化させ、好ましくは上皮細胞の重層化を促す。また、増殖をインビトロで行なうことなく、上皮幹細胞組織を羊膜上に付着させた状態でレシピエントに移植して、上皮細胞の増殖をレシピエントの患部にて行っても良い。

### 【0032】

また、羊膜上で増殖させた上皮細胞は、移植の際に状態のよいものであることが望ましく、例えば、対数増殖期にある細胞であり、代謝活性が定常的に維持され、一定の細胞周期で分裂を繰り返している状態の細胞が好ましい。

### 【0033】

このように、羊膜と、前記羊膜に架橋結合処理されている生体適合性高分子膜と、前記生体適合性高分子膜と貼り合わされていない側の前記羊膜表面に付着された上皮幹細胞組織と、前記幹細胞組織から増殖させた上皮細胞とを含む医療用材料は、上皮細胞とともにその幹細胞組織まで根絶又は損傷した患部に移植される。

### 【実施例1】

#### 【0034】

##### 1. 生体適合性膜の調製

###### 1) 生体高分子ゲル（コラーゲンゲルシート）

コラーゲンのジメチルスルフォキシド(DMSO)溶液(30重量%)にグルタルアルデヒドが最終濃度6 mMになるように添加し、その混合溶液を厚さ500 μmのシリコンゴムをスペーサーとする2枚のガラス板間に流し込み、37℃で24時間反応を行い、コラーゲンゲルシートを得た。その後、ゲルシートを大過剰のリン酸緩衝液に浸漬することにより、DMSOを置換した。

#### 【0035】

###### 2) 合成高分子ゲル（PVAゲルシート）

PVA(平均重合度77,000)の水/DMSO混合溶媒溶液(15容積%)をオートクレーブにて120℃、5時間かけて溶解した。その溶液を厚さ200～500 μmのシリコンゴムをスペーサーとする2枚のガラス板間に流し込み、-20℃の冷凍庫で2時間放置後、室温で解凍し、PVAゲルシートを得た。その後、凍結乾燥したPVAゲルシートをスズ触媒含有ヘキサメチレンジイソシアナートの10重量%トルエン溶液に入れ、窒素バーピング下、室温で1時間攪拌することによりPVAゲルシート表面にイソシアナート基を導入した。そのゲルシートを大過剰のリン酸緩衝液に浸漬することにより、イソシアナート基のアミノ基への変換を行った。

#### 【0036】

##### 2. 生体適合性高分子膜への羊膜の化学的固定化

コラーゲンのDMSO溶液(30重量%)に架橋剤としてグルタルアルデヒドが最終濃度200 mMになるように添加し、その混合溶液を羊膜上に滴下した。その後、コラーゲンゲルの混合溶液を塗布し、1.で調製したコラーゲンゲルシートあるいはPVAゲルシートをその上に置いた。固定化の反応は、37℃、24時間で行った。図1の断面光学顕微鏡写真(ヘマトキシリニエオジン(HE)染色)に示されるとおり、羊膜固定化コラーゲンゲルが得られた。

#### 【0037】

##### 3. 生体適合性高分子膜に固定した羊膜への上皮細胞層の形成

フィーダーレイヤー細胞として、マイトイシンCで処理した3T3細胞をトランスウェルの下のウェルに播種した。その後、海外ドナー提供の移植用ヒト角膜より切り出した輪部を37℃の0.05重量%トリプシンEDTAで1時間処理する事により、幹細胞を含む上皮細胞を分離した。トランスウェルの上のウェルに上記2.の工程で得られた羊膜固定化コラーゲンゲルシート及び羊膜固定化PVAゲルシートをそれぞれ羊膜が上になるよう

に置き、その上に上皮細胞を播種して羊膜表面を細胞が完全に表面を覆うまで培養した。上皮層の重層化は、培地の液量を上皮細胞の表面が空気に晒されるまで減らして2週間培養することによって行った。

#### 【0038】

図2に、羊膜固定化コラーゲンゲルシート上に、角膜上皮細胞を重層培養した断面の光学顕微鏡写真（HE染色）を示す。また、図3に、羊膜固定化PVAゲルシート上に、角膜上皮細胞を重層培養した断面の光学顕微鏡写真（HE染色）を示す。厚みが約50ミクロンの均一な角膜上皮層が形成されたことが分る。

#### 【図面の簡単な説明】

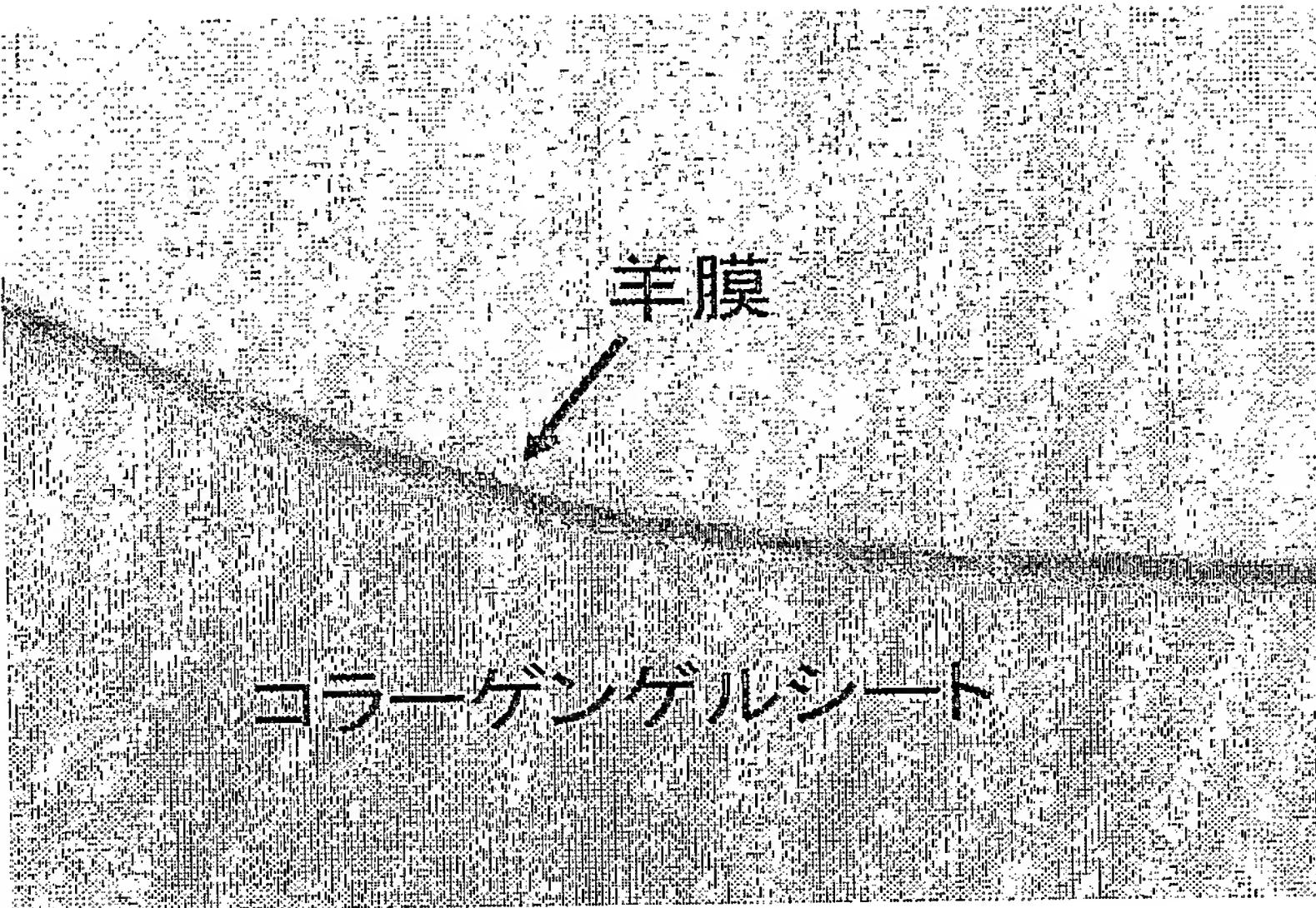
#### 【0039】

【図1】実施例1の羊膜固定化コラーゲンゲル断面を示す図面代用の光学顕微鏡写真（ヘマトキシリニエオジン（HE）染色）である。

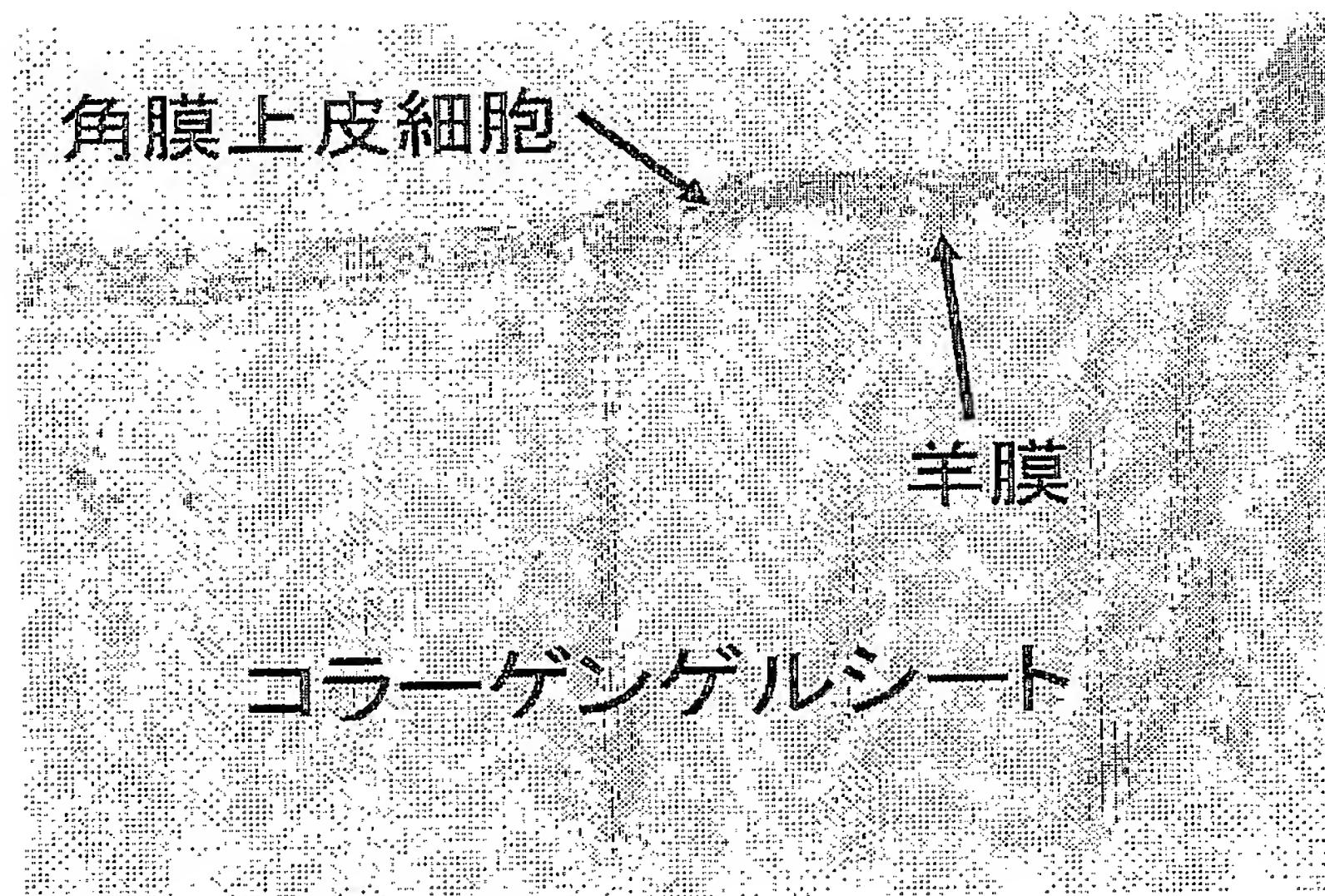
【図2】実施例1の方法により羊膜固定化コラーゲンゲルシート上に、角膜上皮細胞を重層培養した断面を示す図面代用の光学顕微鏡写真（HE染色）である。

【図3】実施例1の方法により羊膜固定化PVAゲルシート上に、角膜上皮細胞を重層培養した断面を示す図面代用の光学顕微鏡写真（HE染色）である。

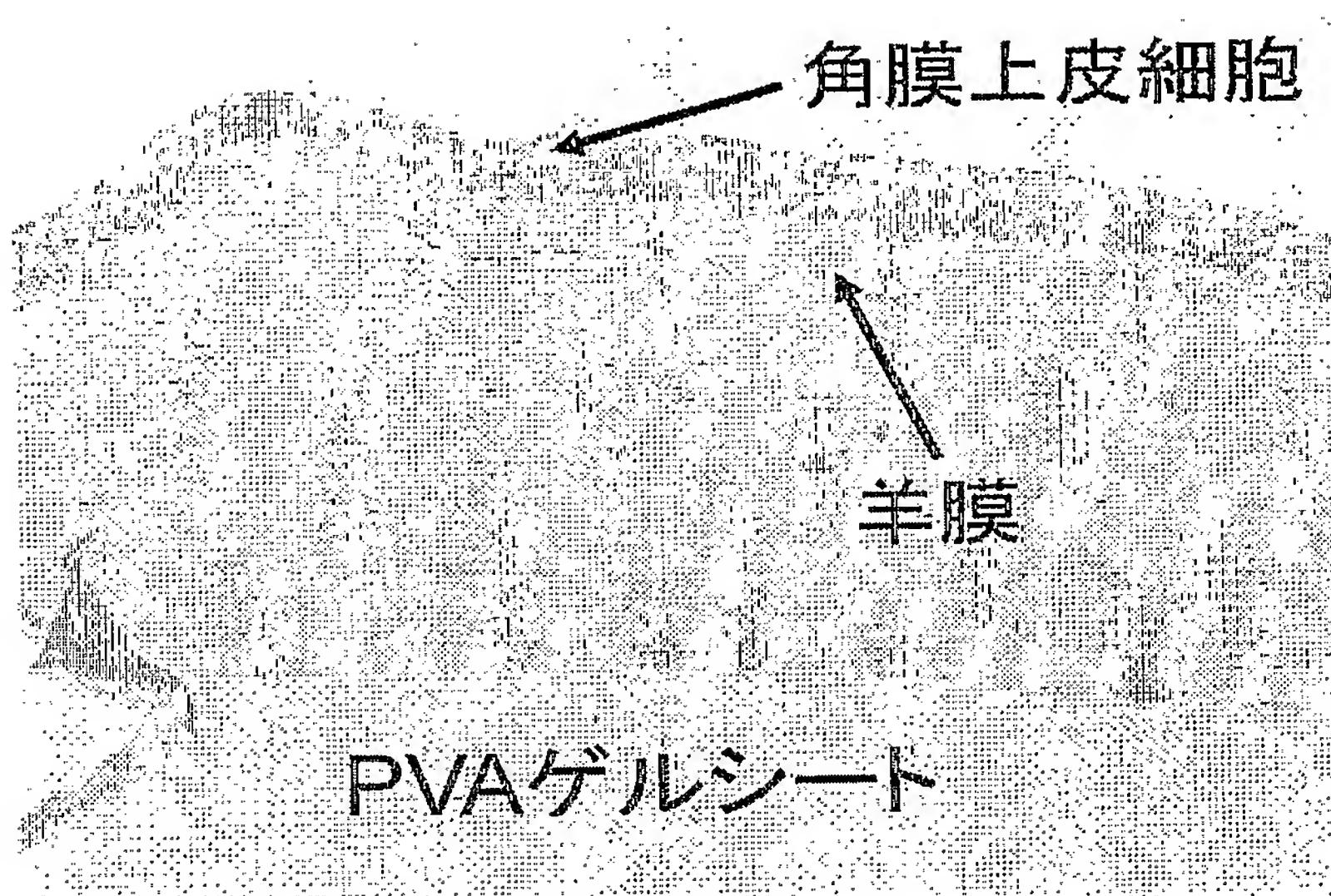
【書類名】 図面  
【図 1】



【図 2】



【図3】



【書類名】要約書

【要約】

【課題】羊膜を用いる角結膜上皮細胞などの上皮細胞において、より高い治療成果が計られる医療用材料及びその製造方法を提供すること。

【解決手段】胎盤組織である羊膜と、前記羊膜の一方の表面に張り合わせて架橋結合処理されている高分子膜と、前記羊膜の他方の表面に付着した細胞とを含む医療用材料。スポンジ層を取り除かれた羊膜を調製するステップと前記羊膜の一方の表面に生体適合性高分子膜を貼り合わせて架橋結合処理するステップと前記羊膜の他方の表面に上皮幹細胞を付着させるステップと前記羊膜表面に前記上皮幹細胞から上皮細胞を増殖させるステップとを含む前記医療用材料の製造方法。

【選択図】 図 1

**【書類名】** 手続補正書  
**【整理番号】** 03-MS-249  
**【提出日】** 平成16年 3月 5日  
**【あて先】** 特許庁長官殿  
**【事件の表示】**  
 【出願番号】 特願2004- 28581  
**【補正をする者】**  
**【識別番号】** 301023238  
**【氏名又は名称】** 独立行政法人物質・材料研究機構  
**【代理人】**  
**【識別番号】** 100108671  
**【弁理士】**  
**【氏名又は名称】** 西 義之  
**【手続補正1】**  
**【補正対象書類名】** 特許願  
**【補正対象項目名】** 発明者  
**【補正方法】** 変更  
**【補正の内容】**  
**【発明者】**  
**【住所又は居所】** 茨城県つくば市千現 1-2-1 独立行政法人物質・材料研究機  
構内  
**【氏名】** 田口 哲志  
**【発明者】**  
**【住所又は居所】** 茨城県つくば市千現 1-2-1 独立行政法人物質・材料研究機  
構内  
**【氏名】** 小林 尚俊  
**【発明者】**  
**【住所又は居所】** 茨城県つくば市千現 1-2-1 独立行政法人物質・材料研究機  
構内  
**【氏名】** 田中 順三  
**【発明者】**  
**【住所又は居所】** 千葉県市川市菅野 5-11-13 東京歯科大学市川総合病院内  
**【氏名】** 坪田 一男  
**【発明者】**  
**【住所又は居所】** 千葉県市川市菅野 5-11-13 東京歯科大学市川総合病院内  
**【氏名】** 篠崎 尚史  
**【発明者】**  
**【住所又は居所】** 千葉県市川市菅野 5-11-13 東京歯科大学市川総合病院内  
**【氏名】** 棚村 重人  
**【発明者】**  
**【住所又は居所】** 千葉県市川市菅野 5-11-13 東京歯科大学市川総合病院内  
**【氏名】** 宮下 英之  
**【その他】** 変更の理由は、出願時に事務手続きの誤りにより、発明者宮下英  
之氏の氏名を脱落したためです

認定・付力口青幸

特許出願の番号	特願2004-028581
受付番号	50400366942
書類名	手続補正書
担当官	森谷 俊彦 7597
作成日	平成16年10月 5日

## &lt;認定情報・付加情報&gt;

## 【補正をする者】

【識別番号】 301023238

【住所又は居所】 茨城県つくば市千現一丁目2番1号

【氏名又は名称】 独立行政法人物質・材料研究機構

## 【代理人】

【識別番号】 100108671

【住所又は居所】 神奈川県横浜市磯子区中原4-26-32-21  
1

【氏名又は名称】 西 義之

【書類名】 手続補正書（方式）  
【整理番号】 03-MS-249  
【提出日】 平成16年 9月 1日  
【あて先】 特許庁長官殿  
【事件の表示】  
  【出願番号】 特願2004- 28581  
【補正をする者】  
  【識別番号】 301023238  
  【氏名又は名称】 独立行政物質・材料研究機構  
【代理人】  
  【識別番号】 100108671  
  【弁理士】  
  【氏名又は名称】 西 義之  
【発送番号】 049754  
【手続補正1】  
  【補正対象書類名】 特許願  
  【補正対象項目名】 特許出願人  
  【補正方法】 変更  
  【補正の内容】  
    【特許出願人】  
    【識別番号】 301023238  
    【氏名又は名称】 独立行政法人物質・材料研究機構  
    【特許出願人】  
    【識別番号】 302025660  
    【氏名又は名称】 株式会社 バイオリンクインク

**認定・付加情報**

特許出願の番号	特願2004-028581
受付番号	50401479691
書類名	手続補正書（方式）
担当官	森谷 俊彦 7597
作成日	平成16年10月 5日

## &lt;認定情報・付加情報&gt;

## 【補正をする者】

【識別番号】	301023238
【住所又は居所】	茨城県つくば市千現一丁目2番1号
【氏名又は名称】	独立行政法人物質・材料研究機構

## 【代理人】

【識別番号】	100108671
【住所又は居所】	神奈川県横浜市磯子区中原4-26-32-21 1
【氏名又は名称】	西 義之

特願 2004-028581

出願人履歴情報

識別番号 [301023238]

1. 変更年月日 2001年 4月 2日

[変更理由] 新規登録

住 所 茨城県つくば市千現一丁目2番1号  
氏 名 独立行政法人物質・材料研究機構

特願 2004-028581

出願人履歴情報

識別番号 [501301167]

1. 変更年月日 2001年 7月13日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都台東区浅草橋3丁目25番5号M'S 325ビル5F  
氏 名 株式会社バイオリンク

特願 2004-028581

出願人履歴情報

識別番号 [302025660]

1. 変更年月日 2002年 4月26日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都港区虎ノ門4丁目3番1号 城山ヒルズ16階  
氏 名 株式会社 バイオリンクインク